

Monogenně dědičná onemocnění

Monogenní onemocnění

- Cca 8000 monogenních onemocnění
- Onemocnění dětského věku-ne výlučně!
- Méně než 10% se manifestuje po pubertě, asi 1% po skončení reprodukčního věku
- Incidence monogenních chorob je asi 0,36%, asi u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách

Monogenní dědičnost

- Dědičnost vázaná na jeden gen-major gen
- Vnější prostředí-žádný nebo jen minimální vliv
- Platí Mendelovy zákony

Mendelovy zákony

- **Zákon o jednotce dědičnosti** – dědičné vlastnosti jsou determinovány geny. Alela je jedna z forem genu
- **Zákon dominance** – alely se vyskytují u každého jedince v páru, ale účinek jedné alely může být překryt dominantní párovou alelou
- **Zákon segregace** – během tvorby gamet se každý pár alel rozejde. Páry alel se obnoví při fertilizaci
- **Zákon volné kombinovatelnosti** – různé geny řídí rozdílné fenotypické znaky a alely různých genů se kombinují navzájem nezávisle

Poloha a interakce alel

1. Chromozomální poloha genového lokusu

- autozomální = ležící na některém z autozomů
- X-vázaná = ležící na chromozomu X

2. Interakce alel

- dominantní = projeví se již v situaci, kdy jen jeden chromozom z páru nese mutantní alelu
- recesivní = projeví se pouze tehdy, když oba chromozomy z páru nesou mutantní alelu

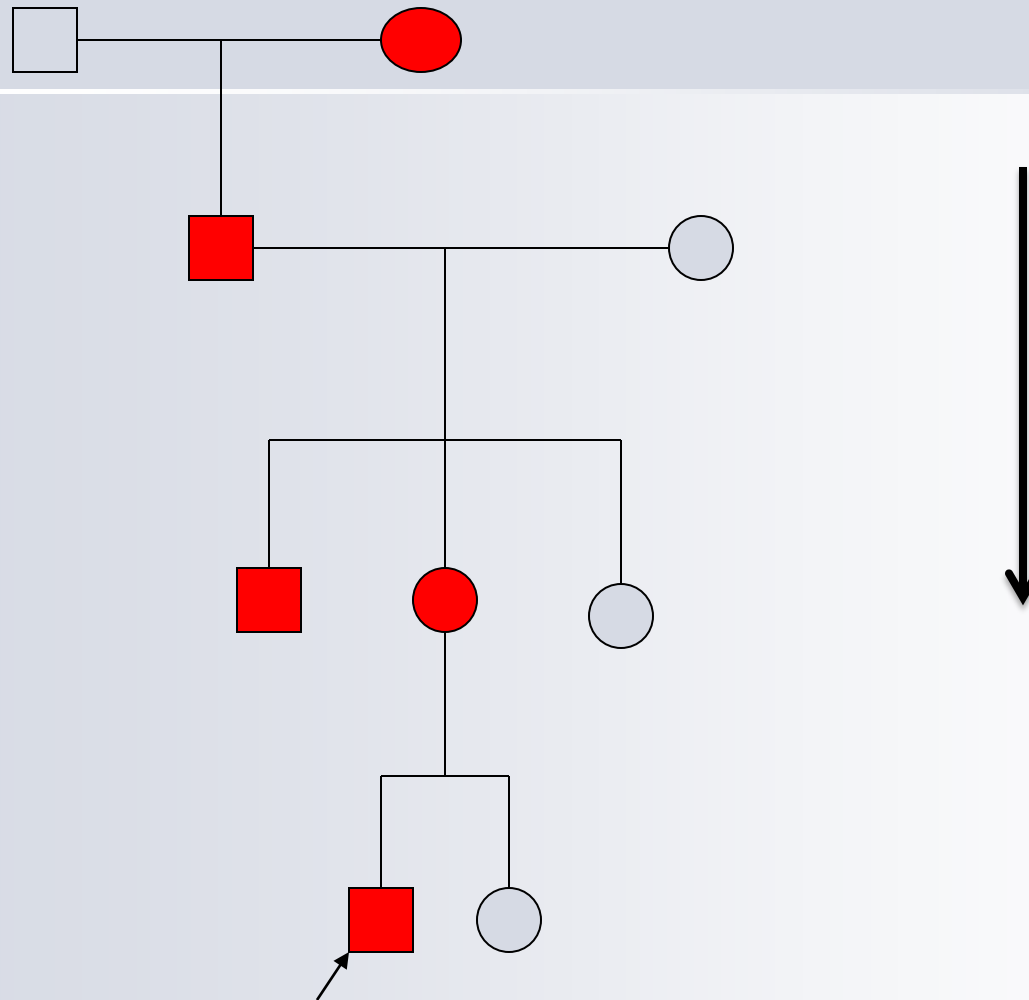
Typy monogenní dědičnosti

- **Autosomálně dominantní - AD**
- **Autosomálně recesivní - AR**
- **X- dominantní - XD**
- **X-recesivní - XR**

Autosomálně Dominantní

- **Dominantní alela je na autosomu**
- **Postižený mívá postiženého jednoho rodiče**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Nemocní jsou heterozygoti**
- **Riziko opakování pro potomky a sourozence postiženého je 50%**
- **Vertikální typ dědičnosti**

Rodokmen- AD dědičnost



AD dědičnost- Pozor !

- **Zdraví členové rodiny mají zdravé potomky**
- **Variabilní expresivita**- u jedinců se stejným genotypem pozorujeme různě závažné projevy téhož znaku.
- **Neúplná penetrance**-znak se nemusí projevit u 100% jedinců, ale u některých osob k projevu nedojde, nebo je znak zastřený a nesnadno pozorovatelný.
- **Nové mutace**-výskyt znaku (choroby) u potomka, zatímco ani jeden rodič tuto mutaci nenesl.

AD - příklady

- **Neurofibromatosa I a II**
- **Achondroplasia**
- **Huntingtonova chorea**
- **Myotonická dystrofie I,II**

Neurofibromatosa I

- **AD,NF1 gen lok. 17q11.2
(neurofibromin)**
- **Café au lait plošné
pigmentace**
- **Neurofibromy**
- **Hamartomy duhovky-
Lishovy noduli**
- **PMR 10-30%**
- **ortopedické potíže**
- **Neoplasie**
- **Variabilní expresivita**
- **50% nové mutace**

Neurofibromatosa typ II

- Lok. 22q12.2 (schwanomin, merlin)
- Centrální typ neurofibromatózy
- Neurinom acustiku- bilaterální
- Unilaterální/bilaterální vestibulární schwanomy
- Meningeomy, gliomy, schwanomy
- Juvenilní zadní subkapsulární lentikulární opacita/juvenilní kortikální katarakta

Myotonická dystrofie

- **MD I, lok. 19q13.2-q13.3, gen DMPK**
- **amplifikace CTG(n:5-30, mutace nad 50)**
- **Jedno z nejčastějších nervosvalových onemocnění**
- **Heterogenní potíže-myotonie,katarakta, arytmie,hypogonadismus,DM,endokrinopatie, atrofie testes**
- **Kongenitální forma-velmi závažné potíže-hypotonie,křeče,poruchy výživy,PMR...**
- **Prenatálně polyhydramnion, snížení pohybů plodu**

- **MD II(PROMM)- 3q13.3-q24, gen CNBP(ZNF9),expanze CCTG**
- **Většinou mírnější**
- **Není závislost velikosti repetice na tíži symptomů a nebyla popsána kongenitální forma**
- **Vzácnější - jen u cca 2% rodin**

- **Dg: neurologická, EMG, mol.genetická**

Achondroplasia

- **Výskyt 1 : 15 000-40 000**
- **dědičnost autosomálně dominantní**
- **90% jsou děti zdravých rodičů**
- **Starší otcové !**
- **gen FGFR3-2 mutace vedoucí k záměně jedné AMK gly380arg (98% c.1138G-A, 1-2% c.1138G-C)**

Achondroplasiae-klinické projevy

- malý vzrůst (v dospělosti muži průměrně 131 cm, ženy 124 cm)
- trup normální délky, končetiny velmi krátké (mikromelie);
- brachycefalie, široce vystouplé čelo, nadočnicové oblouky a mandibula, vpáčený kořen nosu
- proximální segmenty **končetin** nejvíce postiženy (risomelie) – nepoměr délky bérce ke stehnu, předloktí k paži;
- **ruce** krátké, široké, prsty stejné délky i tvaru (mikrodaktylie), ruka podobná „trojzubci“ (nemožnost přitáhnout 4. prst ke 3. při natažení);
- úhlové deformity dolních končetin (především genua vara);
- hyperlordóza bederní páteře (stenóza páteřního kanálu, předchází thorakolumbální hyperkyfóza),
- normální, často nadprůměrný **intelekt**;
- **svalstvo** vyvinuto normálně, měkké tkáně končetin složeny v záhyby, vnitřní orgány normálně vyvinuty;

Huntingtonova choroba

- Neurodegenerativní onemocnění-progresivní motorické, kognitivní, psychiatrické projevy
- Průměrný nástup mezi 35-44 rokem, medián přežití 15-18 let po nástupu
- Diagnóza se opírá o pozitivní rodinnou anamnézu, charakteristické klinické projevy a DNA detekce amplifikace 36 a více CAG repetitivních trinukleotidů v HTT (gen huntingtin 4p16.3).

Huntingtonova choroba

- Léčba projevů: neexistuje, pouze symptomatická neuroleptika, antiparkinsonika při hypokineze a rigiditě;
psychotropní léky nebo některé druhy antiepileptik pro psychiatrické poruchy (deprese, psychotické příznaky, výbuchy agrese);
kyselina valproová pro myoklonické hyperkineze.

Podpůrná péče s důrazem na ošetrovatelskou péči, péče o příjem potravy, péče ve speciálních zařízeních, a zajištění státních příspěvků.

HD- testování

- ✓ **diagnostické testování**
- ✓ **prediktivní(presymptomatické) testování osob v riziku**
- ✓ **Prenatální diagnostika**

- **Prediktivní testování u asymptomatických dospělých v 50% riziku, je možné, ale vyžaduje pečlivé zvážení (protokolární postup-mezinárodně unifikovaný) Rizikové osoby mladší 18 let se netestují !**
- **Prenatální diagnostika je možná u těhotenství, kde rodič je již prediktivně testován.**
- **Preimplantační diagnostika může být provedena za použití vazebné analýzy - genetický stav ohroženého rodiče není odhalen.**
- **Psychologická podpora, svépomocná skupina podpory HD**

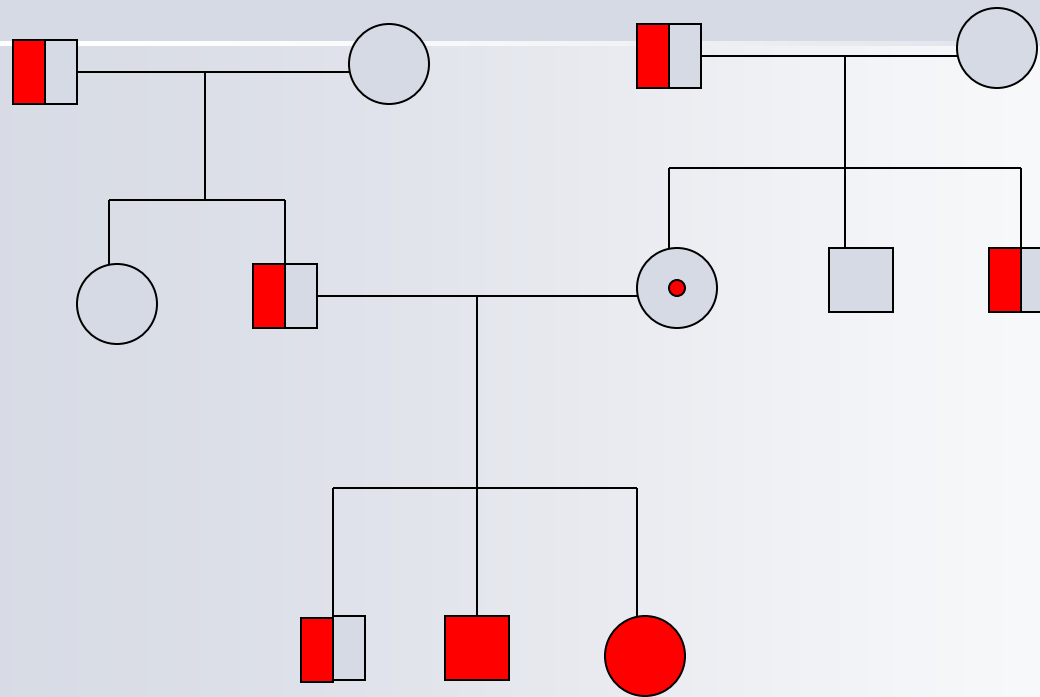
Protokolární postup

- Většinou zabere několik měsíců(3-6)
- Vstupní pohovor s genetikem
- Neurologické a psychologické, ev. psychiatrické vyšetření
- Odběr krve po písemném informovaném souhlase
- Osobní sdělení výsledků genetikem
- Následné podpůrné konzultace a sledování dle potřeby
- Žadatel má právo kdykoliv od testu odstoupit
- Vhodný doprovod partnera nebo jiné blízké osoby
- Kontakt na svépomocnou skupinu, informační materiály
- Test od 18 let, u nezletilých je nepřípustné
- Prenatální diagnostika je možná pouze u plodu pozitivně testované osoby

Autosomálně Recesivní

- **Recesivní alela je na autosomu**
- **Riziko pro sourozence 25%**
- **Horizontální typ dědičnosti**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Postižení se objeví pouze u homozygotů a složených heterozygotů**
- **Častější u příbuzenských vztahů**

Rodokmen-AR dědičnost



AR - příklady

- **Cystická fibrosa**
- **Fenylketonurie**
- **CAH(adrenogenitální syndrom)**
- **Spinální muskulární atrofie**
- **velká část dědičných poruch metabolismu**
- **nejčastější typ dědičnosti u vrozené hluchoty**

Cystická fibrosa

- **AR, lokalizace 7q31.1**
- **Jedna z nejčastějších vážných dědičných nemocí u bělochů**
- **Frekvence nemocných v ČR 1/6000**
- **Frekvence přenašečů 1/27**
- **Gen CFTR zmapován v r. 1989**
- **Více jak 2000 variant**

CF výskyt- etnické skupiny

<u>Skupina</u>	<u>výskyt</u>	<u>nosičství</u>
Běloši	1/ 6000	1/27
Hispanci	1/9000	1/46
Afroameričané	1/15 300	1/60
Asijští Američané	1/32 100	1/90

Nejčastější mutace CFTR genu

F508del	68,8 %	ex.10
CFTRdele2,3(21kb)	4,64%	ex.2,3
G551D	4,03%	ex.11
N1303K	3,02%	ex.21
G542X	2,22%	ex.11
1898+1GtoA	2,04%	intron
2143delT	1,11%	ex.12
R347P	0,74%	ex.7
W1282X	0,55%	ex.20
E92X	0,37%	ex.4
R1162X	0,37%	ex.19

CF-klinické projevy

Mohou být typické a atypické, pravděpodobně v závislosti na funkci CFTR genu

- **Atypický UZ obraz břicha plodu prenatálně**
- **Mekoniový ileus**
- **Opakované komplikované infekce dýchacích cest**
- **Neprospívání, průjemovitá stolice s ne strávenými zbytky potravy, hepatopatie, insuficience pankreatu**
- **Zvýšená hladina Cl v potu**

CF-terapie

- Snaha o zlepšení funkcí dýchacích, gastrointestinálních a pankreatických
- Prevenence a léčba opakovaných infekcí
- Fyzikální terapie a mukosekretolytická léčba
- Dieta ,enzymy, vitamíny

Cystická fibrosa

- Od r. 2009-novorozenecký screening
- Časná diagnóza CF:
 - příznivější celková prognóza onemocnění
 - snižuje náklady na léčbu

IRT/DNA protokol:

1. imunohistochemické stanovení imunoreaktivního trypsinogenu(IRT) ze suché krevní skvrny odebrané na filtrační papírek(Guthrieho kartička)
2. u novorozenců s IRT nad „cut-off“ hranici-DNA analýza CFTR genu ze stejné suché krevní skvrny

CAH-Kongenitální adrenální hyperplazie

- **AR, lokalizace 6p**
- **Výskyt 1/8-9000, přenašeči 1/40**
- **Více než 8 typů, nejčastější deficit 21-hydroxylasy steroidů**
- **Nedostatečná sekrece glukokortikoidů, mineralokortikoidů**
- **nadprodukce testosteronu**

CAH- klinické projevy

- Šokový stav, rozvrat metabolismu iontů
- VV- virilizace genitálu u ženského pohlaví
- Poruchy puberty, fertility

- Terapie- substituční léčba
- Diagnostika-biochemická, endokrinologická a molekulárně genetická

Fenylketonurie

- **AR, lokalizace 12q24.1**
- **Nemocní 1/8-9000, přenašeči 1/39**
- **Porucha metabolismu Phe a Tyr**
- **Novorozenecký screening od r. 1979**
- **Diagnostika biochemická, molekulárně genetická**
- **Léčba-eliminační dietou-bez terapie PMR**
- **Léčba v graviditě-bez léčby riziko VVV plodu-CNS**

Spinální muskulární atrofie

- **AR, lokalizace 5q12.2-13.3, SMN1 gen**
- **hypotonie, svalová atrofie**
- **Typ I-infantilní-maligní, typII-intermediární-maligní,typ III- IV adultní-Kugelberg-Wellander-benigní(pomalá progrese)**
- **Typ I- úmrtí do 2 let, typ II- úmrtí v dětství, většinou sekundárně na respirační infekci**
- **Dg. neurologická, mol.genetická**

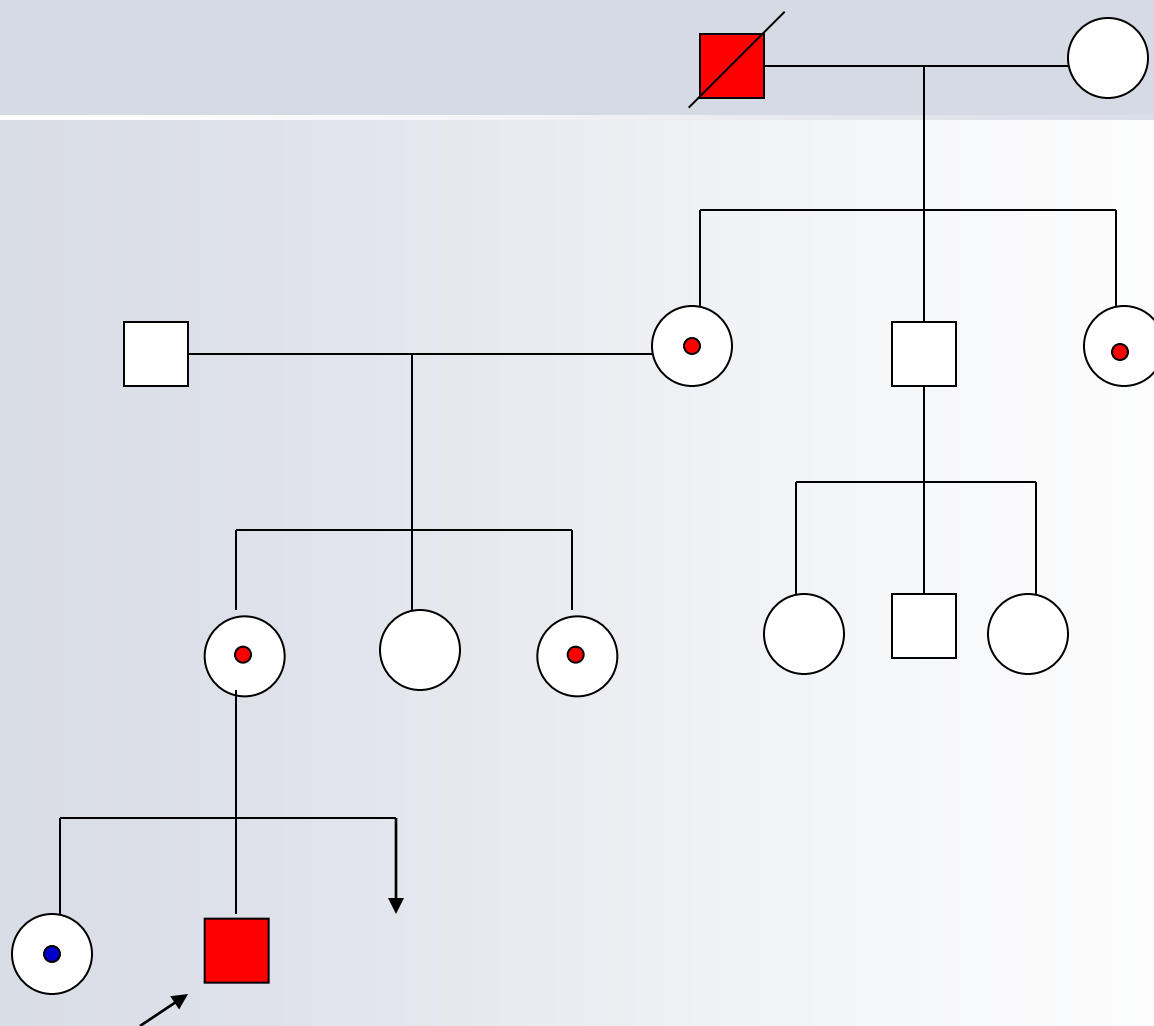
Příbuzenské páry

- **Zvýšené riziko především AR dědičných onemocnění**
- **Genealogické vyšetření**
- **Preventivní DNA analýza**
limitace- řádově stovky onemocnění !

X - Recessivní

- **Recesivní alela leží na chrom. X**
- **Postižení- u mužů, jeho synové jsou zdraví, dcery přenašečky**
- **Žena přenašečka- synové 50% riziko výskytu, dcery 50% riziko přenašečství**
- **Vzácně výskyt u žen: dcera nemocného muže a ženy přenašečky, ženy s karyotypem 45,X , 46,XY-female**

Rodokmen- XR dědičnost



XR - příklady

- **Hemofilie A a B**
- **Duchenneova / Beckerova svalová dystrofie**
- **některé typy metabolických poruch**
- **některé typy hluchoty**

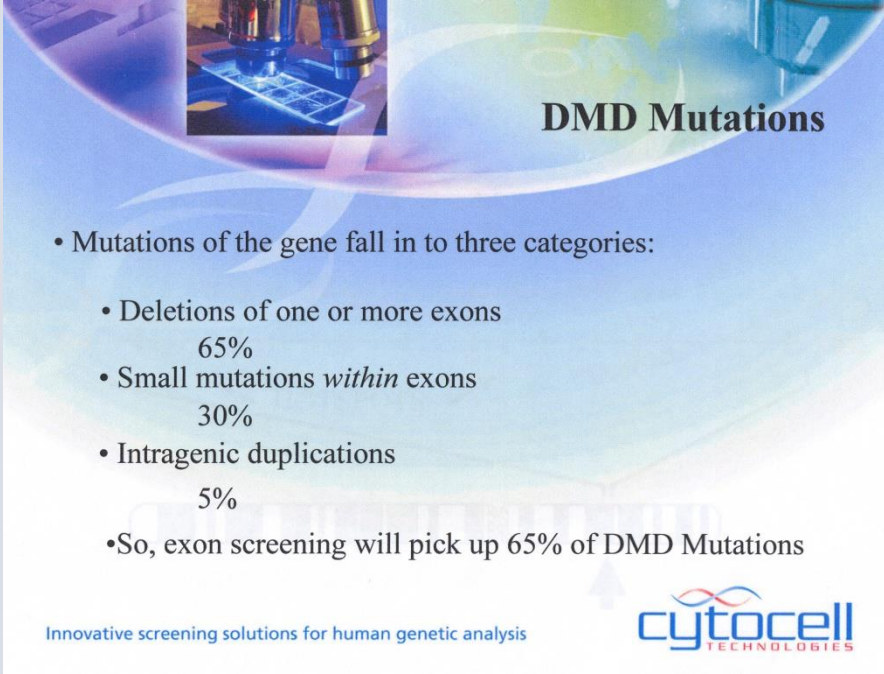
Hemofilie

- Hemofilie A, lok. Xq28, deficit faktoru VIII-80%
- Hemofilie B, lok. Xq27, deficit faktoru IX-20%
- Výskyt: HemA- 1/5000 mužů, HemB – 1/30000
- krvácivé projevy, těžká hemofilie pod 1%
- Komplikace: krvácení do svalů, hemartrosis, intrakraniální krvácení, nepříznivé účinky substituční terapie, infekce
- Léčba-substituční
- Molekulárně genetické vyšetření
- Vyhledávání žen –přenašeček
- Prenatální diagnostika-zábrana komplikací po porodu

DMD/BMD

- **XR, lokalizace Xp21**
- **Incidence u chlapců 1/3-6000**
- **Dystrofinopathie-chybění proteinu dystrofin ve svalových buňkách**
- U DMD projevy již od tří let. Postupně ochabuje kosterní svalstvo končetin a trupu, mezi 13 - 19 rokem i svaly dýchací a srdeční
- BMD je mírnější forma DMD, projeví se obvykle později, progrese je pomalejší a prognóza hůře předvídatelná


Duchenn/Becker muscular dystrophy



DMD Mutations

- Mutations of the gene fall in to three categories:
 - Deletions of one or more exons
65%
 - Small mutations *within* exons
30%
 - Intragenic duplications
5%
- So, exon screening will pick up 65% of DMD Mutations

Innovative screening solutions for human genetic analysis



cytocell
TECHNOLOGIES

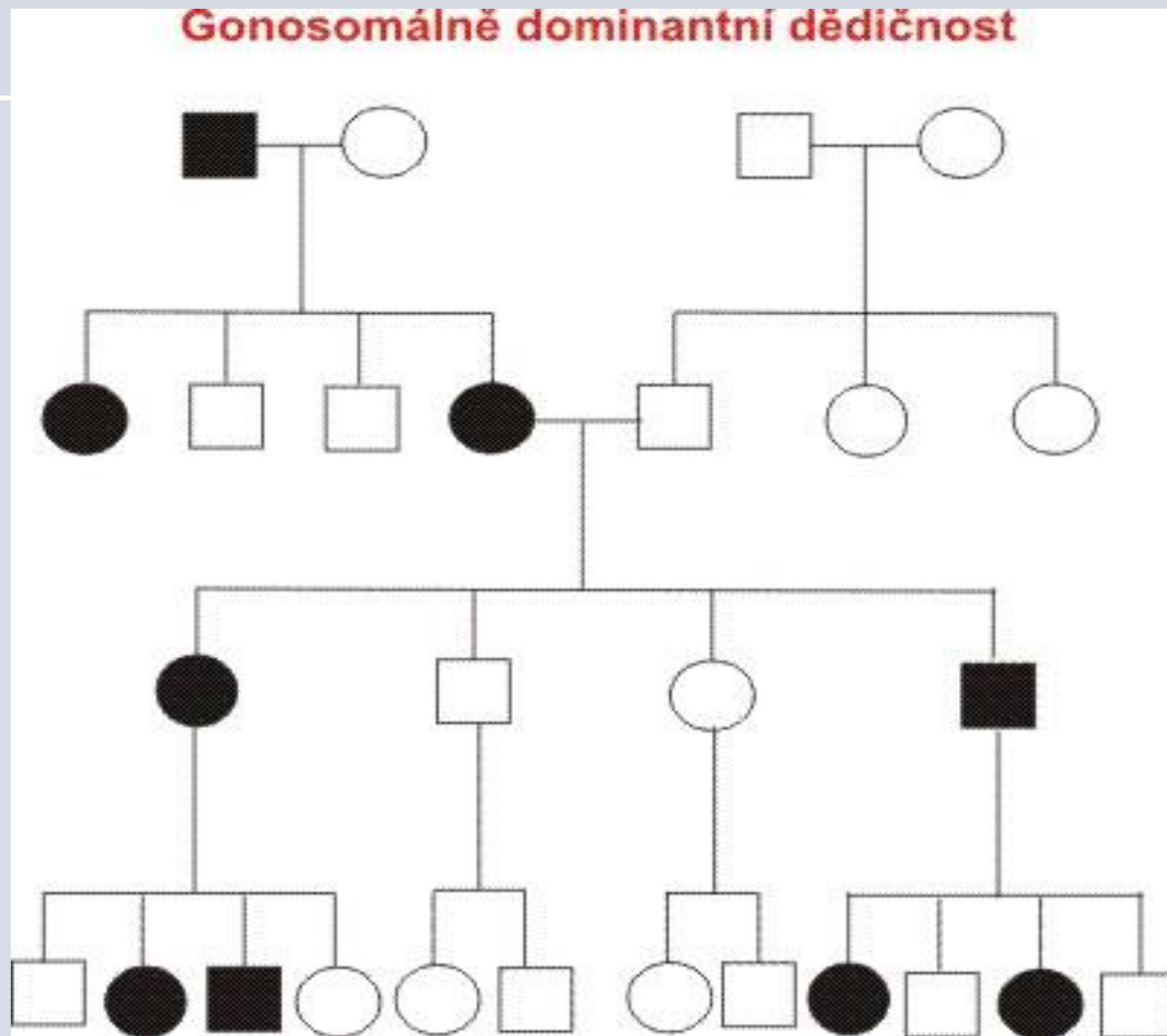
DMD/BMD

- **Dg: neurologická, EMG, svalová biopsie potvrzení dg.-molekulárně genetické vyšetření**
- **Vyhledávání žen přenašeček-nepřímá DNA diagnostika, neurologie, UZ svalů, EMG, biochemie(JT,CK), svalová biopsie- imunohistochemické vyšetření, DNA analýza**
- **Prenatální diagnostika u plodů mužského pohlaví**
- **Určení pohlaví je orientačně možné vyš.cffDNA v krvi těhotné (již po 10.t.g.)**

X - Dominantní

- **dominantní alela je vázána na X chromosomu**
- **vzácný výskyt**
- **Postižení převážně u žen, u mužů závažnější fenotyp, nebo neslučitelné se životem**
- **nikdy není přenos z otce na syna**

Rodokmen X-dominantní dědičnost



X-dominantní -příklady

- Syndrom fragilního X chromosom
- Rettův syndrom
- Vitamin D resistantní rachitis

Syndrom fragilního X

- **X- vázané onemocnění, lokalizace Xq27.3, FMR1gen**
- **1/1000 mužů, postižení jsou muži i ženy**
- **Častá příčina PMR u mužů po M.Down**
- **Dif.dg u psychomotorické retardace**
- **Kraniofaciální dysmorfie, makrocefalie, makroorchidismus**
- **Amplifikační mutace >200 opakování CGG tripletu, premutace 55-220, plná mutace přes oogenesu**
- **Dg. –DNA analýza**

Rettův syndrom

- Výskyt 1/10-20 000 žen
- Postihuje v převážné míře dívky(chlapci- SA, úmrtí v ranném věku)
- Stagnace a regrese vývoje mezi 6.-18.měs.věku
- Mikrocefalie
- Stereotypní pohyby rukou, bruxismus, třepání, fascinace vodou
- Poruchy řeči
- Mentální retardace, autismus, epilepsie ad.
- Příčinné mutace -MECP2 genu (Xq28)- 2/3 případů
- 1/3- atypické formy...

Mitochondriální dědičnost

- **Mitochondrie- semiautonomní organely eukaryotních buněk**
- **mitochondriální DNA-37 strukturních genů**
- **1/3 genů -podjednotky OXPHOS, respirační řetězec produkující ATP**
- **Frekvence mutací u mitochondrií 10-20x vyšší než v jaderné DNA**
- **mtDNA je nositelem mimojaderné dědičnosti**

Mitochondrální dědičnost

- Maternální

Mutace v mtDNA předává matka všem svým dětem(bez rozdílu pohlaví).

Otec ,pokud nese mutaci v mtDNA,ji nepřenáší do další generace

Při přenosu mutace v mtDNA nedochází k přesné segregaci jako u jaderné DNA.mtDNA se replikuje během buněčného dělení a náhodně se rozděluje do nově tvořených mitochondrií v dceřiných buňkách.

Přítomnost více než jednoho typu mtDNA v buňkách jedince se nazývá **heteroplazmie**

Mitochondriální onemocnění

- způsobené poruchou funkce mitochondrií, a to jak vrozené, tak i získané.
- Vrozené- způsobené mutacemi v genech v jaderné DNA (nDNA) či v mitochondriální DNA (mtDNA)
- Získané- poruchy mitochondrií mohou být výsledkem infekce, užívání léků či vlivem negativních podmínek prostředí
- poruchy v mitochondriálním metabolismu- zejména poruchy oxidativní fosforylace
- Mutace v mtDNA mají obvykle za následek problémy s buněčným dýcháním a ovlivňují hlavně tyto procesy
 1. dýchací řetězec;
 2. ATP syntáza, umožňující syntézu ATP;
 3. pyruvátdehydrogenáza, enzym rozkládající pyruvát;
 4. Krebsův cyklus;

Příklady mitochondriálních onemocnění

- Leberova dědičná optická neuropatie(LHON)
- Mitochondriální encephalopathie,laktátová acidóza a iktu podobné příhody(MELAS)
- Leighův sy(subakutní nekrotizující encephalomyopatie)
- Neurogenní svalová ochablost s ataxií a retinitis pigmentóza (NARP)
- Myoklonická epilepsie s „potrhanými“svalovými vlákny(MERRF)

Příznaky mitochondriálních onemocnění-obecně

- degenerativní onemocnění mozku, srdeční svaloviny i kosterních svalů- encefalomyopatie.
- nespecifické příznaky neurologického rázu- křeče, únava a poškození svalů, poruchy zraku (konkrétně buď okohybných svalů či zrakového nervu), mozková mrtvice, demence a poruchy pohybu (ataxie).
- poruchy se mohou vyskytnout také v oblasti ledvinových glomerulů, jater, slinivky břišní, vnitřního ucha, případně srdce (kardiomyopatie),
- někdy může být příznakem i šedý zákal nebo diabetes mellitus, častá je laktátová acidóza (nadměrné množství laktátu v těle) a podobně

Hereditární nádorové dispozice

Nádorová onemocnění- genetické souvislosti

- 2. nejčastější příčina úmrtí
- Každý 3. člověk má riziko onemocnění malignitou
- 75-80%- sporadická forma onemocnění
- 10% familiární formy – kumulace nádorových onemocnění v rodině, není definován typ dědičnosti, vnímavé geny + zevní faktory
- 5-10% hereditární nádorová predispozice – germinální mutace v tumor supresorových genech, onkogenech či mismatch repair genech

Familiární výskyt

- **2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně**
- **výskyt v pozdějším věku**
- **nejasná dědičnost (náhodný výskyt, vliv zevního prostředí, genetické faktory - geny s nízkou penetrancí, polygenní dědičnost)**

Hereditární výskyt

- **2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně**
- **časný výskyt**
- **autosomálně dominantní obraz dědičnosti**

Hereditární nádorové syndromy- mechanizmy onkogeneze

- **Knudsonova teorie- dvojzásahová**

Tumor-supressorový gen je vyřazen z funkce až mutací obou jeho alel

- **Vogelsteinova teorie- vícestupňový proces kancerogeneze**

Postupné hromadění genetických(a epigenetických) změn, některé mohou být vrozené, jiné mohou vznikat jako výsledek expozice kancerogenům nebo onkogenním virům

Suspekce na hereditární nádorovou predispozici

- **příbuzní I. a II. stupně se stejným typem tumoru**
- **kombinace určitých typů nádorů u blízkých příbuzných (ca prsu a ovaria, kolorektální ca a ca endometria)**
- **2 členové rodiny s identickým vzácným tumorem (ca štítné žlázy)**
- **neobvykle časný výskyt tumorů**
- **bilaterální tumor v párových orgánech**
- **synchronní či metachronní metastázy, nádorové duplicity**

Cíl genetického poradenství

- **Jedná se v rodině o hereditární predispozici?**
- **Vytipovat osoby v riziku**
- **Zajištění molekulárně genetického vyšetření dle dg kritérií**
- **Určení osob v rodině ,které predispozici získaly**
- **Ve spolupráci s dalšími klinickými obory zajistit primární a sekundární prevenci u rizikových osob**

Genetické testování hereditárních nádorových dispozic

Doporučení American Society of Clinical Oncology (ASCO):
(J.Clin. Oncol., 2003, 21:2397-2406)

Nabídnout genetické testování:

- 1. osobám s osobní nebo rodinnou anamnézou svědčící pro geneticky podmíněnou nádorovou predispozici**
- 2. pokud může být genetický test adekvátně interpretován**
- 3. pokud výsledky testu pomohou při stanovení diagnózy nebo ovlivní léčebnou nebo chirurgickou péči o pacienty nebo členy rodiny s hereditárním rizikem karcinomu.**

Genetické testování provádět jen v souvislosti s genetickou konzultací před a po testování

Podmínky genetického testování

- **Vyšetření indikuje klinický genetik**
- **protokolární postupy**
- **Optimální je zahájení vyšetření u nemocného v rodině**
- **před vyšetřením vždy informovaný souhlas**
- **vyšetření je podmíněno genetickým poradenstvím**
- **od testování může pacient kdykoli odstoupit či odmítnout znát výsledek**
- **pokud není mutace u nemocného nalezena, neznamená to, že je hereditární forma v rodině vyloučena**
- **vhodná i psychologická podpora**

Příklady onemocnění

- **Ca prsu a ovaria - BRCA 1/2**
- **Lynchův syndrom (HNPCC) MMR geny: MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6**
- **FAP - APC ,MUTYH**
- **Juvenilní polypóza – SMAD4/BMPR1A**
- **Peutz-Jeghers syndrom- STK11**
- **Cowden syndrom- PTEN**
- **Hereditární difúzní Ca žaludku- CDH1**
- **Li Fraumeni syndrom - TP53**
- **Von Hippel Lindau- VHL**
- **MEN1 - MEN1**
- **MEN 2 - RET**
- **Familiární melanom- CDKN2A**
- **Gorlinův syndrom- PTCH, SUFU**
- **Retinoblastiom - Rb1**
- **Neurofibromatosa - NF1/2**
- **Tuberózní skleróza- TSC1,TSC2**
- **Wilms tumor geny WT1, WT2, WT3**
- **Familiární papilární Ca ledvin- MET**
- **Syndromy chromosomální instability(AT,NBS,FA,Bloom sy)**

Formy genetického testování

- Testování individuálních rizikových genů- postupný proces testování využívající Sangerovo sekv., screeningové metody(HRM-vysokorozlišovací analýza křivek tání, vysokorozlišovací kapalinová chromatografie) k detekci patol.fragmentů a následné sekvenaci
- MLPA(multiplexová ligačně podmíněná amplifikace) pro detekci genových a intregenových přestaveb.
- NGS, panelové skvenování (ThruSight Cancer panel, CZEKANCA,)
- Celoexomové, celogenomové sekvenování- zatím jen výzkumně.

NGS-panelové sekvenace

- Detekce mutací v desítkách-stovkách genů
- Diagnostika rychlejší zahrnující větší spektrum kauzálních genů
- Analýza výsledků je složitá a pracná, nutná filtrace nevýznamných variant, ověření potenciálně patogenních variant
- Ověření patogenní mutace nezávislou metodou (Sanger.sekvenování)
- Zachytí bodové mutace, ale rozsáhlejší delece/duplikace nezachytí- MLPA
- Obtížné vyšetření genů obsahujících pseudogeny

Interpretace genetického testování

- Pozitivní záchyt patogenní mutace- lze testovat příbuzné
- Záchyt varianty nejasného významu- nelze testovat příbuzné, ale není vyloučena dědičná etiologie
- Žádný záchyt mutace- nelze testovat příbuzné, není vyloučena dědičnost, stanovení rizik a prevence empiricky(Clausův model u nádorů prsu), dle rodinné zátěže(obecně doporučováno sledování alespoň o 10 let dříve než se vyskytl nejčasnější nádor v rodině)

Prediktivní testování

- **Možné pouze při nálezu mutace v rodině**
- **od 18 let (výjimka- FAP,MEN,VHL,Rb,NF-tam kde lze nabídnout prevenci již u dětí)**
- **Zcela dobrovolné**
- **Genetická konzultace před testem- význam testování, informovaný souhlas,následné informace**
- **Genetická konzultace po testu- sdělení výsledku, vyplývajících rizik,možnosti prevence(sledování, operace, chemoprevence)**
- **Předání kontaktu na pracoviště(odborné lékaře) zajišťující preventivního sledování**

Problémy

- **etické: vzniku nádoru neumíme zabránit
u nosičů celoživotní riziko kolem 80%
u některých typů prevence obtížná
(Li-Fraumeni syndrom)**
- **psychologické: vyrovnání se s vysokým rizikem
rozdělení rodiny- zdraví x nemocní
vysoké riziko přenosu dispozice na děti**
- **sociální: riziko diskriminace pojišťoven,
zaměstnavatele**

Primární prevence

- **Omezit škodliviny - zákaz kouření, minimálně alkohol, u GIT zákaz alkoholu**
- **strava s omezením tuků, masa, kořeněných jídel, uzenin**
- **dostatek vlákniny, minimálně 4 -5 dávek ovoce a zeleniny denně**
- **prevence stresu**
- **prevence nadměrného slunění**
- **pravidlená přiměřená fyzická aktivita**

Sekundární prevence

- **Cíleně podle onemocnění**
- **Komplexní sledování**
- **Zobrazovací vyšetření – UZ, MRI, CT, endoskopie...**
- **Klinické sledování**
- **Preventivní léčba**
- **Preventivní operace**

Prekoncepční poradenství

- **Plánování těhotenství**
- **Získané chrom. aberace**
- **Rizikové těhotenství**
- **Prenatální sledování**
- **Kryokonzervace gamet**
- **Reprodukční obtíže - asistovaná reprodukce**

HBOC-Hereditární nádor prsu a ovaria

- Incidence Ca prsu 6-8%, Ca vaječníků 1-2%
- Dědičná etiologie asi 5-10%

- 52%- mutace BRCA1 genu
- 32%-mutace BRCA2 genu
- 16%- jiné geny (TP53, MLH1, MSH2, MSH6, STK11, CDH1, PTEN, CDKN2A, geny středního rizika: ATM,CHEK2,PALB2, BRIP1)

Indikační kritéria testování BRCA1,2 genů

■ Sporadické:

- Nádor prsu, včetně in situ- do 40- 45 let
- Ca ovarií/vejcovodů, primárně peritoneální v jakémkoliv věku
- Bilat. nádor prsu nebo ipsilat. 2 nezávislá ložiska-1.dg. do 50 let
- Nádor prsu medulární nebo triple negat. do 60 let
- Duplicita prs+ovarium v jakémkoliv věku
- Nádor prsu u muže v jakémkoliv věku

■ Familiární:

- 3 příbuzní bez věkové limitace
- 2 příbuzní s nádorem prsu , alespoň 1 do 50 let
- Nádor prsu a nádor ovarií nebo nádor prsu u muže bez bez věkové limitace
- Nádor prsu a další 2 příbuzní s nádory pankreatu nebo prostaty

Rizika malignity u nosičů mutace BRCA1/2

■ BRCA1

- Ca prsu do 40 let **19%**
- Ca prsu do 70 let **40-85%**
- Sekund.Ca prsu až **60%**
- Ca ovarií až **60%**
- Kolorektální Ca 4xvyšší
- Ca prostaty 3x vyšší
- Ca prsu u muže až **3%**

■ BRCA2

- Ca prsu **40-85%**
- Ca ovarií **10-20%**
- Ca žl.cest 5x vyšší
- Ca žaludku 3x vyšší
- Ca prostaty 4x vyšší
- Maligní melanom 3x vyšší
- Kolorektální Ca 4x vyšší
- Ca prsu u muže **6%**

Schéma sledování zdravých nosičů mutace BRCA1/2

- Samovyšetření prsů 1x měsíčně
- Sledování od 20-25 let
- Od 25-35 let střídavě MR/ UZ á 6 měs.
- Od 35-65 let střídat MR/ MMG á 6 měs
- Gynekol.vyš a TVUZ á 6 měs
- Ca markery á 6-12 měs
- UZ břicha 1x ročně
- Hemokult od 45 let 1x ročně
- Kolonoskopie od 45 let 1x za 3-5 let
- Kožní vyš. 1x ročně
- U mužů vyšetření prostaty od 45 let 1x ročně
- Profylaktická mastektomie
Optimální věk 30 let
90% redukce rizika vzniku Ca prsu
- Profylaktická adnexektomie
Optimálně 35-40 let
50% redukce Ca prsu
97% redukce Ca ovaria
3% reziduální riziko peritoneálního Ca

Stanovení empirických rizik

- **Clausův model** - odhad celoživotního rizika vzniku nádoru prsu dle výskytu nádorů prsu a vaječníků v rodinné anamnéze- 9 tabulek (www.linkos.cz)
- **Pecnův model** - výpočet rizika vzniku nádoru dle osobní a rodinné anamnézy (www.koc.cz)

Rozdělení do 3 rizikových skupin

Riziko do 10%- nízké

10-20%- střední

20-30%- vysoké

HNPCC- Lynchův syndrom

- Incidence kolorektálního Ca (CRC) v populaci 2-4%
- HNPCC u 2-4% případů CRC
- Mutace v MMR genech: MLH1,MSH2,PMS1,PMS2,MSH6

Muži: celoživotní riziko CRC 90%

Ženy: celoživotní riziko CRC 70%

riziko Ca endometria 40%

riziko Ca ovaria 10-20%

**Obě pohlaví : riziko Ca žl.cest, Ca žaludku, Ca močových cest,
riziko sekundárního nádoru 60%**

Indikační kritéria-Amsterdamská

- alespoň 3 příbuzní s Ca sdruženým s HNPCC(CRC, endometria,tenkého střeva, ureteru, ledvinné pánvičky..)
- Jeden nemocný je I.st.příbuzný ostatních dvou
- Jsou postiženy alespoň 2 po sobě jdoucí generace
- Alespoň jeden nemocný do 50 let věku
- Je vyloučena FAP
- Nádory ověřeny patologem

Dispenzarizace nosičů mutace v genech pro HNPCC

- Hemokult od 20 let 1x ročně
- Kolonoskopie od 20 let 1x za 2 roky
- Gastroduodenoskopie 1x za 3 roky
- Gynekologické vyš, TVUZ, CA 125 od 20 let 1x ročně, od 30 let 2x ročně
- Cytologie stěru děložní sliznice od 30 let 1x ročně
- UZ břicha od 30 let 1x ročně
- Vyšetření moče 1x ročně
- Kožní vyšetření 1x ročně
- Profylaktická HYE a AE - 35-40 let

Empirická rizika CRC dle RA

■ Populační riziko	2%	*
■ Příbuzný 1.st.s dg.CRC pod 45 let	5x	(10%)
■ Příbuzný 1.st.s dg.CRC nad 45 let	3x	(6%)
■ Příbuzný 1.a 2.st.v linii s dg CRC	4x	(8%)
■ Oba rodiče s dg CRC	5x	(11%)
■ Dva příbuzní 1.st.v linii s dg.CRC	8x	(17%)
■ Tři příbuzní 1.st.v linii s dg. CRC	25x	(50%)

* Kumulativní riziko CRC v ČR do 74 let je pro muže 7,32%, pro ženy 3,6%

Klin.Onkol 2009, 22(Suppl):S12-S15

Familiární adenomatózní polypóza- FAP

- Incidence 1 na 10 000
- Mezi 10-20 rokem života v tlustém střevě 100 až tisíce adenomatózních polypů
- Téměř ve 100% malignizace
- Polypy v žaludku, duodenu, tenkém střevě
- Extrakolické projevy: osteomy čelisti, desmoidní tumory, hypertrofie pigmentového listu sítnice(CHRPE)
- Mutace APC genu

Dispenzarizace nosičů mutace v APC genu

Od 10 let věku:

- Celkové vyšetření 1x ročně
- Endoskopie konečníku, při nálezů polypů kompletní kolonoskopie 1x za 6 měsíců
- UZ břicha, AFP
- Oční vyšetření 1x ročně

Od 30 let věku

- Gastroduodenoskopie od 25 let, četnost dle počtu a morfologie polypů á 6 měs-4 roky

FAP prevence

- Proktokolektomie- při invazivním Ca, těžké polypoze, dysplázii vysokého stupně, následné sledování GIT á 1 rok
- Chemoprevence tvorby polypů- inhibitor COX-2(celecoxib)
- Prevence růstu desmoidů- Tamoxifen

Li-Fraumeni syndrom

- Hereditární predispozice k onemocnění širokým spektrem nádorů:
 - Sarkomy (měkkých tkání, kostí)
 - Nádory prsu(časný nástup)
 - Nádory mozku
 - Leukémie
- U dětí:
 - Adrenokortikální nádory
 - Rhabdomyosarkomy
 - Nádory chorioidálního plexu
- gen TP53

Indikační kritéria testování Li-Fraumeni

- Proband : sarkom, n.mozku, premenopauzální Tu prsu, ADC tu, leukemie, bronchovaskulární Ca plic(pod 46 let)
- Příbuzný 1. nebo 2. stupně s jedním z výše uvedených nádorů pod 56 let, nebo s několika primárními nádory
- Proband s několika prim.nádory z nichž 2 jsou typické pro LFS pod 46 let
- Proband s ADC tu nebo n. prsu pod 36 let bez mutace BRCA1/2

Dispenzarizace osob s prokázanou mutací genu TP53

- Samovyšetření varlat 1x měsíčně
- Samovyšetření prsů 1x měsíčně od 16 let
- Celkové vyšetření(v.,hm.,TK,moč)+ 1x za 6 měsíců
- UZ břicha a pánve á 6 měsíců
- KO,FW,LDH,bHCG, AFP, 17-OH-progesteron, testosteron, DHEAS á 6 měsíců
- Oční vyšetření 1x ročně
- MR mozku 1x ročně+ celotělové MR 1x ročně
- Kolonoskopie á 2 roky od 30 let, gastrokopie á 3 roky od 35 let
- Kožní vyšetření 1x ročně
- U žen sledování prsou a gynekol.sled. jako u BRCA+, včetně profylaktické mastektomie
- U mužů vyšetření varlat, prostaty, PSA 1x ročně od 40 let

Syndromy chromosomální instability- SCI

- **Ataxia teleangiectasia(AT)- sy Louis-Barové**
Syndrom s neurologickými, imunologickými, endokrinologickými, kožními, jaterními projevy
- **Nijmegen breakage syndrom(NBS)**
Mikrocefalie, pre- a postnatální růstová retardace, poruchy imunity
- **Fanconiho anemie (FA)**
Pancytopenie, imunodeficience, mikrocefale, růstová retardace, mentální retardace, hluchota, abnormality palců
- **Bloomův syndrom(BS)**
Pre- a postnatální růstová retardace, imunodeficience, fotosenzitivita, erytém s teleangiectasiemi
- **Xeroderma pigmentósum(XP)**
Extrémní senzitivita na UV záření, xerodermie, poruchy pigmentace, kožní nádory, progerie,

SCI

- recesivně dědičná onemocnění
- Vzácné syndromy
- Porucha reparace DNA
- Vysoká přecitlivělost buněk vůči mutagenům(ionizační záření-RTG,UV, chemické mutageny)

SCI-klinický obraz

- Porucha reparace DNA- nejvíce patrná u buněk rychle se dělících
- Poruchy imunity, opak.infekty
- Poruchy růstu
- Poruchy CNS
- Poruchy pohlavního zrání
- Zvýšené riziko nádorů- leukemií, lymfomů(i pro přenašeče)
- Pigmentové změny po ozáření kůže(UV,RTG)

Laboratorní charakteristiky SCI

- Snížení imunoglobulinů, T a B lymfocytů
- Pancytopenie u FA
- Chromozomální a chromatidové zlomy a přestavby(ZCA)
- Enormní nárůst ZCA po ozáření a styku s určitými chemikáliemi
- Molekulárně genetické vyšetření- průkaz mutací daného genu

SCI- mol.gen.diagnostika

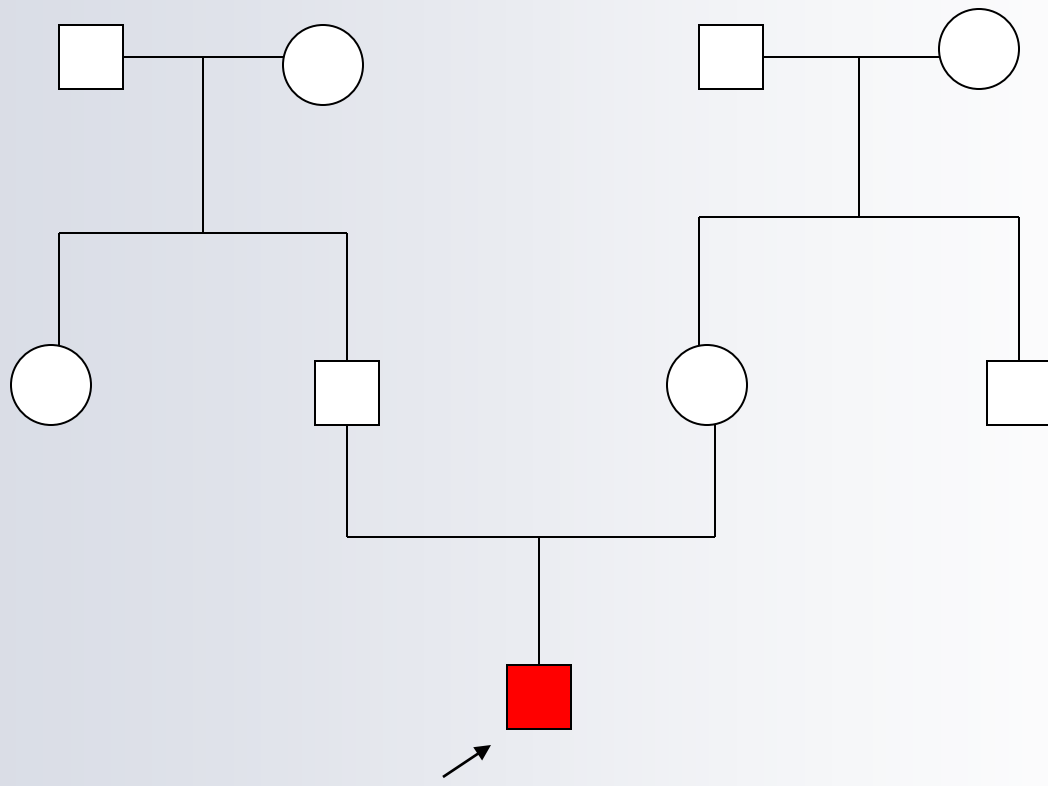
- AT- gen ATM(11q22)
- FA- heterogenní, geny 18 komplementačních skupin
FANCA(16q24),FANCB(Xp22),FANCC(9q22),FANCE(6p21),FANCF(11p14),
FANCD1-BRCA2(13q12),...
- NBS – gen NBN(8q21)
- Bloom sy – gen RECQL3 (15q26.1)
- XP - heterogenní, geny 8 komplementačních skupin –XPA
(9q22), XPB (2q14), XPC(3p25), XPD(19q13), XPE(11p11), XPF(16p13),
XPG(13q33), XPV(6p21)

Prevence u SCI

- Prevence infekcí- trvalá imunostimulace
- Ochrana před ionizujícím zářením
- Trvale provitamín A,Ac.Folicum,C vitamín, E vitamín
- Při vyvinutí nádoru kontraindikace radioterapie a radiomimetických cytostatik, ostatní cytostatika minimální dávky(1/10)

Souhrn

Rodokmen-obvyklá situace



Molekulárně genetická vyšetření

- **detekce mutací**
- **vyhledávání asymptomatických přenašečů**
- **vyhledávání přenašeček X-váz.onem.**
- **testování predispozice k onemocnění s pozdním nástupem příznaků**
- **prenatální diagnostika, PGD**
- **onkogenetika-diagnostika, prediktivní testování**
- **Identifikace jedinců- paternita**

Podmínky DNA diagnostiky

- **Přesná klinická diagnosa – především při užití nepřímé diagnostiky**
- **Protokolární postupy – diagnostická kritéria**
- **Spolupráce genetické poradny a klinického pracoviště**

DNA diagnostika

- **Přímá – může potvrdit nebo vyloučit klinickou diagnosu, detekuje mutaci**
- **Nepřímá – segregáční – musí se zakládat na přesné klinické diagnose, určí segregaci patologické alely v rodině**

Choroby s jednou příčinnou mutací

- **Huntingtonova chorea**
 - **Myotonická dystrofie**
 - **Syndrom fragilního X chromosomu**
-
- **Přímá DNA analýza potvrdí nebo vyloučí onemocnění**
 - **pozor - diff. dg. - vyloučení jedné choroby může znamenat nemoc jinou (MD I x MD II)**

Onemocnění s obtížnou DNA analýzou

- **Velké geny**
- **Privátní- unikátní mutace v každé rodině**
- **Více zodpovědných genů**

(NF I a II, BRCA I a II, ADPKD...)

Právní a etické aspekty

- **genetická konzultace vždy**
- **vždy pro závažná postižení**
- **akreditovaná pracoviště**
- **konzultace nedirektivní**

Právní a etické aspekty

- **informovaný souhlas i pro rutinní metody**
- **informace dostatečná**
- **svoboda volby, bez závislosti na dalších administrativních postupech**
- **zákaz diskriminace**
- **důvěrnost informací**

Prenatální diagnostika dědičných nemocí umožňuje v závažných případech ukončení gravidity, u dalších je možno v předstihu plánovat optimální perinatální péči.

Prenatální diagnostika monogenních onemocnění

- **Prekoncepční genetické vyšetření**
- **Invazivní vyšetření v graviditě- CVS(po 10.t.g.),AMC (po 15.t.g.)**
DNA diagnostika – cíleně

- **Preimplantační diagnostika**
 - **Vázáno na IVF(asistovaná reprodukce)**
 - **Podmínky je vždy nutné konzultovat před zahájením cyklu IVF s lékařem a genetikem**
CAR

Doporučení WHO

- **rovný přístup všech k prenatální diagnostice, spravedlivá distribuce**
- **dobrovolnost**
- **nabídka prenatální diagnostiky nepodmíněná ukončením těhotenství**
- **pouze závažné zdravotní indikace**
- **psychologická indikace nemá prioritu**

Doporučení WHO

- **předchází genetická konzultace**
- **sdělení všech relevantních informací**
- **rozhodnutí rodiny je chráněno a respektováno**
- **zajištění bezpečného ukončení těhotenství**
- **podpůrná konzultace po ukončení těhotenství**

Monogenní vs multifaktoriální dědičnost

Monogenní choroby

- V časném věku
- Bez ohledu na prostředí
- Někdy ovlivněny pohlavím
- Penetrance vysoká
- Frekvence nízká

Multifaktoriální choroby

- Kombinace genet.faktorů a prostředí
- Postupný rozvoj
- Pozdější věk
- Penetrance nekompletní
- Frekvence vysoká

Děkuji za pozornost